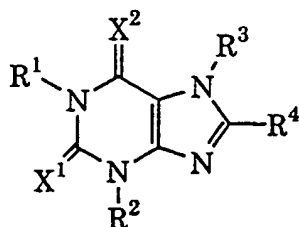




<p>(51) 国際特許分類 A61K 31/52 // C07D 473/04, 473/20, 473/22</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/12546</p> <p>(43) 国際公開日 1999年3月18日(18.03.99)</p>		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="203 367 836 1050"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03980</p> <p>(22) 国際出願日 1998年9月4日(04.09.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/240565 1997年9月5日(05.09.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 島田純一(SHIMADA, Junichi)[JP/JP] 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里98-1 ロイヤルヒルズ式番館305号 Shizuoka, (JP) 黒川昌子(KUROKAWA, Masako)[JP/JP] 〒411-0815 静岡県三島市安久656-18 Shizuoka, (JP) 池田 顕(IKEDA, Ken)[JP/JP] 〒411-0944 静岡県駿東郡長泉町竹原336-1 クレール竹原211号 Shizuoka, (JP)</p> </td> <td data-bbox="836 367 1466 1050"> <p>(81) 指定国 AU, BG, BR, BY, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03980</p> <p>(22) 国際出願日 1998年9月4日(04.09.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/240565 1997年9月5日(05.09.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 島田純一(SHIMADA, Junichi)[JP/JP] 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里98-1 ロイヤルヒルズ式番館305号 Shizuoka, (JP) 黒川昌子(KUROKAWA, Masako)[JP/JP] 〒411-0815 静岡県三島市安久656-18 Shizuoka, (JP) 池田 顕(IKEDA, Ken)[JP/JP] 〒411-0944 静岡県駿東郡長泉町竹原336-1 クレール竹原211号 Shizuoka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, BG, BR, BY, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03980</p> <p>(22) 国際出願日 1998年9月4日(04.09.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/240565 1997年9月5日(05.09.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 島田純一(SHIMADA, Junichi)[JP/JP] 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里98-1 ロイヤルヒルズ式番館305号 Shizuoka, (JP) 黒川昌子(KUROKAWA, Masako)[JP/JP] 〒411-0815 静岡県三島市安久656-18 Shizuoka, (JP) 池田 顕(IKEDA, Ken)[JP/JP] 〒411-0944 静岡県駿東郡長泉町竹原336-1 クレール竹原211号 Shizuoka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, BG, BR, BY, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>			
<p>(54)Title: REMEDIAL AGENT FOR NEURAL DEGENERATION</p> <p>(54)発明の名称 神経変性疾患治療剤</p> <p>(57) Abstract A remedy for neural degeneration which contains a xanthine derivative represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof as the active ingredient.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>				

(57)要約

本発明は、式 (I)



で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする神経変性疾患治療剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	CM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	CN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	CW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

## 明 細 書

## 神経変性疾患治療剤

## 技 術 分 野

本発明は神経変性疾患治療剤に関する。

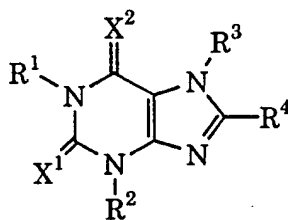
## 背 景 技 術

本発明の化合物の多くは公知化合物であり、アデノシン A<sub>2</sub> 受容体拮抗作用、抗パーキンソン病作用、抗うつ作用、抗喘息作用、骨吸収抑制作用および中枢興奮作用を有することが知られている [特公昭 47-26516 号公報、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、34 巻、1431 頁、1991 年、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、36 巻、1333 頁、1993 年、WO92/06976 号公報、特開平 6-211856 号公報、特開平 6-239862 号公報、WO95/23165 号公報、特開平 6-16559 号公報、WO94/01114 号公報]。

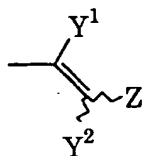
しかし、該化合物が神経変性抑制作用を有していることは知られていない。

## 発 明 の 開 示

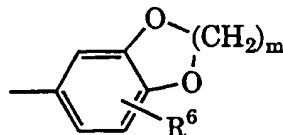
本発明は、式 (I)



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および R<sup>3</sup>は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、R<sup>4</sup>はシクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup> (式中、R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、nは0~4の整数を表す) または

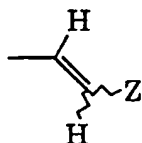


[式中、 $Y^1$  および  $Y^2$  は同一または異なって水素、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、 $Z$  は置換もしくは非置換のアリール、



(式中、 $R^6$  は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、 $m$  は 1~3 の整数を表す) または置換もしくは非置換の複素環基を表す] を表し、 $X^1$  および  $X^2$  は同一または異なって  $O$  または  $S$  を表す) で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする神経変性疾患治療剤に関する。

神経変性疾患治療剤の有効成分としては、式 (I) において、 $X^1$  および  $X^2$  が  $O$  である化合物またはその薬理的に許容される塩、あるいは  $R^4$  が



(式中、 $Z$  は前記と同義である) である化合物またはその薬理的に許容される塩が好ましく、特に  $X^1$  および  $X^2$  が  $O$  で、 $R^4$  が該基で表される化合物またはその薬理的に許容される塩が好ましい。

また、本発明は、式 (I) で表されるキサンチン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することからなる神経変性疾患の治療方法に関する。

さらに、本発明は、神経変性疾患治療に有用な薬理学的組成物の製造のための式 (I) で表されるキサンチン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) と称する。

化合物 (I) の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分は、直鎖または分岐状の炭素数 1~6 の、例えばメチル、エチル、

プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を表し、低級アルケニルは、直鎖または分岐状の炭素数 2~6 の、例えばビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル等を表し、低級アルキニルは、直鎖または分岐状の炭素数 2~6 の、例えばエチニル、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル等を表し、アリールは、フェニルまたはナフチルを表し、シクロアルキルは、炭素数 3~8 のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を表し、複素環基は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラニル、チオピラニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾチアゾリル等を表し、ハロゲンハ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。置換アリールおよび置換複素環基の置換基としては、同一または異なって置換数 1~3 の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ベンジルオキシ、フェニル、フェノキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、アロイルオキシ、アルアルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、スルフォ、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイル、ジ低級アルキルスルファモイル等があげられる。低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイル、およびジ低級アルキルスルファモイルのアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表し、ハロゲンは前記と同義である。置換低級アルコキシの置換基としては、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲ

ン、アミノ、アジド、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル等があげられる。ここで、低級アルコキシおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表し、ハロゲンは前記と同義である。アロイルオキシのアロイル部分はベンゾイルおよびナフトイルがあげられる。アルアルカノイルオキシのアルアルキル部分は、ベンジル、フェネチル等があげられる。

化合物（I）の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

化合物（I）の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

化合物（I）は新規化合物を含め、前記刊行物に開示された方法あるいはそれに準じて製造することができる。製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離塩基の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

また、化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の治療剤

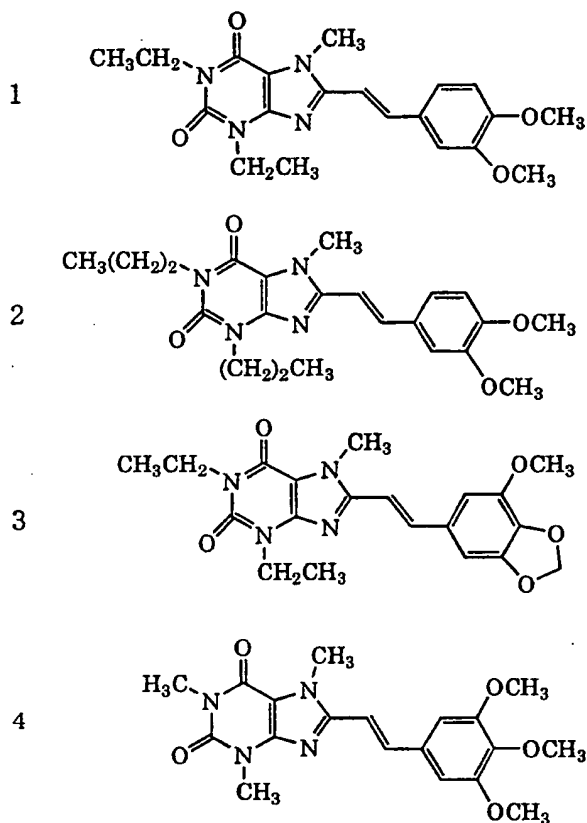
として用いることができる。

化合物（I）の中には光学異性体が存在し得るものもあるが、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物も本発明の治療剤として用いることができる。

次に、化合物（I）の具体例を第1表に示す。

第1表

化合物番号



化合物1： (E)-1,3-ジエチル-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチルキサンチン  
(特開平 6-211856 号公報)

融点：190.4-191.3℃

元素分析値：C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> として

理論値（％）：C 62.48, H 6.29, N 14.57

実測値（％）：C 62.52, H 6.53, N 14.56

IR(KBr)  $\nu$  max( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1697, 1655, 1518

NMR( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.74(1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 7.18(1H, dd,  $J=8.3$ ,  $1.9\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 6.89(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.77(1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 4.21(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.09(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.06(3H, s), 3.96(3H, s), 3.93(3H, s), 1.39(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.27(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ )

化合物 2 : (E)-8-(3,4-ジメトキシチリル)-1,3-ジプロピル-7-メチルキサンチン (WO92/06976)

融点 : 164.8-166.2 $^{\circ}\text{C}$  (2-プロパノール-水より再結晶)

元素分析値 :  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値 (%) : C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値 (%) : C 64.06, H 6.82, N 13.80

IR(KBr)  $\nu$  max( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1692, 1657

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.60(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.04(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.28(1H, dd,  $J=2.0$ ,  $8.4\text{Hz}$ ), 7.18(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.02(3H, s), 3.99(2H, t), 3.90-3.80(2H, m), 3.85(3H, s), 3.80(3H, s), 1.85-1.50(4H, m), 1.00-0.85(6H, m)

化合物 3 : (E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシチリル)-7-メチルキサンチン (特開平 6-211856)

融点 : 201.5-202.3  $^{\circ}\text{C}$

元素分析値 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$  として

理論値 (%) : C 60.29, H 5.57, N 14.06

実測値 (%) : C 60.18, H 5.72, N 13.98

IR(KBr)  $\nu$  max( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1694, 1650, 1543, 1512, 1433

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.58(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.09(1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 6.05(2H, s), 4.09-4.02(2H, m), 4.02(3H, s), 3.94-3.89(2H, m), 3.89(3H, s), 1.25(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.13(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ )

化合物 4 : (E)-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)-カフェイン (特公昭 47-26516)

IR(KBr)  $\nu$  max( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1702, 1667, 1508, 1432

NMR(DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.61(1H, d, J=16.0Hz), 7.25(1H, d, J=16.0Hz), 7.09(2H, s), 4.03(3H, s), 3.85(6H, s), 3.71(3H, s), 3.45(3H, s), 3.21(3H, s)

MS(EI) 386( $M^+$ )

次に、化合物 (I) の薬理作用を試験例で説明する。

#### 試験例 1 : 神経変性抑制作用

実験は、サンドストローム(Sundstrom)らの方法 [ブレイン・リサーチ・ブルテン(Brain. Res. Bulletin), 21 巻、257-263 頁、1988 年] に準じて行った。

実験には、雄性 C57BL/6NCrj マウス 9-10 週令(日本チャールズリバー供給)を使用した。予備飼育期間中は、室温 22~24℃、湿度 50~60%の実験室で飼育し、食餌および水は自由に与えた。

1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンヒドロクロリド (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride、以下 MPTP HCl と略す、RBI 社製) は 4mg/mL になるよう生理食塩水に溶解した。試験化合物は 1mg/mL になるよう 0.3%ジメチルスルホキシド(DMSO)に懸濁した。試験群は 1 群 9~10 匹とし、コントロール群には生理食塩水、MPTP HCl 投与群および MPTP HCl + 試験化合物投与群には MPTP HCl(40mg/kg)をそれぞれ腹腔内投与した。

1 時間後、コントロール群および MPTP HCl 投与群には 0.3%トウイーン (Tween) を、MPTP HCl + 試験化合物投与群には試験化合物(10mg/kg)をそれぞれ経口投与した。1 週間後断頭し、氷冷下、線条体を摘出した。線条体は結合実験までディープフリーザー(<-80℃)で保存した。

[ $^3\text{H}$ ]-マジンドール (mazindol) 結合実験は以下の方法で行った。マイクロ遠心チューブに各々の線条体と緩衝液 (120mM NaCl, 5mM KCl, 50mM Tris, pH=7.9) 300  $\mu\text{L}$  を入れ、ホモジナイズ(卓上ホモジナイザー S-203、(株)池

田理化製)し、4℃下、15,000rpm/分、5分遠心分離(KUBOTA 1710)した。沈渣に緩衝液 300  $\mu$  Lを加え懸濁した後、再度 4℃下、15,000rpm/分、5分で遠心分離した。沈渣に緩衝液 500  $\mu$  Lを加え、懸濁したものを4本の試験管に 100  $\mu$  Lずつ分注した。残りの 100  $\mu$  Lは、タンパク定量に使用した。4本中2本には非特異的結合を求めるため、ドパミン取り込み阻害剤であるマレイン酸ノミフェンシン(nomifensine maleate、RBI 社製)(最終濃度 10  $\mu$  M)を加えた。結合反応は、 $[^3\text{H}]$ -mazindol(NET 社製、Spec. Act. 888GBq/mmol)25  $\mu$  L(最終濃度 10nM)を加えて開始させた。氷冷下、1時間反応させたのち、セルハーベスターで線条体ホモジネートをガラスフィルター(Whatman、GF/B)に吸着させ、5mLの緩衝液で3回洗った。ガラスフィルターの放射活性は、液体シンチレーションカウンターで測定した。それぞれの線条体につき、全 $[^3\text{H}]$ -mazindol結合の平均から非特異的 $[^3\text{H}]$ -mazindol結合の平均を差し引いたものを特異的 $[^3\text{H}]$ -mazindol結合として求めた。

タンパク定量は、バイオーラッド DC プロテインアッセイキット [Bio-Rad DC protein assay kit (Bio-Rad 社製)] を用い、ウシ血清アルブミン(Bovine Serum Albumin、Sigma 社製)を標準として行った。特異的 $[^3\text{H}]$ -mazindol結合は、蛋白量当たりの結合量に換算し、群ごと(10匹)に平均 $\pm$ 標準誤差を求めた。

結果は、第2表に線条体における $[^3\text{H}]$ -mazindolの特異的結合量(fmol/mg protein)で示す。

第2表

試験群	
コントロール	1140.3 $\pm$ 50.0
MPTP HCl	616.3 $\pm$ 32.8###
MPTP HCl+化合物1	950.9 $\pm$ 54.1***
コントロール	1219.3 $\pm$ 66.4
MPTP HCl	621.2 $\pm$ 27.7###
MPTP HCl+化合物2	784.8 $\pm$ 41.6**
MPTP HCl+化合物3	794.9 $\pm$ 28.5**
コントロール	1214.8 $\pm$ 46.2
MPTP HCl	674.2 $\pm$ 38.1###
MPTP HCl+化合物4	923.5 $\pm$ 51.1**

.. \*\* ;  $p < 0.01$  (MPTP HCl 単独投与群との比較)

\*\*\* ;  $p < 0.001$  (MPTP HCl 単独投与群との比較)

### ;  $p < 0.001$  (コントロール群との比較)

( $n=9-10$ ; Wilcoxon 順位和検定)

試験結果によれば、化合物 1 は、MPTP HCl 投与によって起きる [ $^3\text{H}$ ]-mazindol の特異的結合量の低下を抑制した。すなわち、化合物 1 はドパミン神経の変性抑制作用を示すことが明らかとなった。

#### 試験例 2 : 急性毒性試験

dd 系雄性マウス (体重  $20 \pm 1\text{g}$ ) を 1 群 3 匹用い、試験化合物を経口または腹腔内投与した。投与後 7 日目の死亡状況を観察し、最小致死量 (MLD) 値を求めた。

その結果、化合物 1 の MLD は、経口投与で  $> 1000\text{mg/kg}$  であった。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、神経変性抑制作用を有しており、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、ハンチントン舞踏病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多系統萎縮症、脳虚血、注意欠陥多動性障害などの神経変性疾患の治療剤として有用である。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩はそのままあるいは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、例えば直腸投与、経口または非経口 (皮下、静脈内および筋肉内を含む) などの投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリ-

ブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は、投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体が用いられる。

また、注射剤は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤として非経口的に投与することができ、その有効容量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、1~900mg/60kg/日、好ましくは1~200mg/60kg/日が適当である。

以下に、実施例によって本発明の様態を説明する。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### 実施例1： 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製した。

化合物1の40g、ラクトース286.8gおよび馬鈴薯でんぷん60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加えた。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵を持った打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得た。

処方第3表に示す。

第3表

処方	化合物1	20	mg
	ラクトース	143.4	mg
	馬鈴薯でんぷん	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

## 実施例2： カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製した。

化合物1の200g、アビセル995gおよびステアリン酸マグネシウム5gを常法により混合した。この混合物をカプセル充填機（Zanasi社製、LZ-64型）により、ハードカプセル4号（1カプセルあたり120mg容量）に充填し、カプセル剤（1カプセルあたり活性成分20mgを含有する）を得た。

処方を第4表に示す。

第4表

処方	化合物1	20	mg
	アビセル	99.5	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5	mg
		120	mg

## 実施例3： 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製した。

化合物1の1gを精製ダイズ油100gに溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加えた。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mlとして練合・乳化した。得られた分散液を0.2  $\mu$ mのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mlずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分2mgを含有する）を得た。

処方を第5表に示す。

第5表

処方	化合物 1	2	mg
	精製ダイズ油	200	mg
	精製卵黄レシチン	24	mg
	注射用グリセリン	50	mg
	注射用蒸留水	1.72	ml
		2.00	ml

## 実施例 4 : 肛門坐剤

常法により、次の組成からなる直腸投与の製剤を調製した。

ウィテプゾール™H15（ダイナマイトノーベル社製）678.8g およびウィテプゾール™E75（ダイナマイトノーベル社製）290.9g を 40～50℃で熔融させた。これに化合物 1 の 2.5g、第一リン酸カリウム 13.6g および第二リン酸ナトリウム 14.2g をそれぞれ均一に混合分散させた。ついで該混合分散したものをプラスチック製の坐剤の型に充填した後、徐々に冷却して肛門坐剤（1 製剤あたり活性成分 2.5mg を含有する）を得た。

処方を第 6 表に示す。

第6表

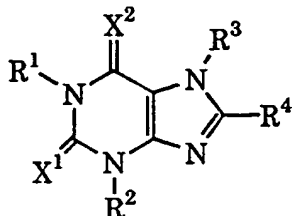
処方	化合物 1	2.5	mg
	ウィテプゾールH 1 5	678.8	mg
	ウィテプゾールE 7 5	290.9	mg
	第一リン酸カリウム	13.6	mg
	第二リン酸ナトリウム	14.2	mg
		1,000	mg

産業上の利用可能性

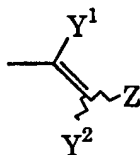
本発明により、キサンチン誘導体またはその塩を有効成分として含有する神経変性疾患治療剤が提供される。

## 請求の範囲

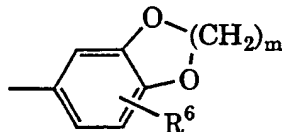
## 1. 式 (I)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、 $R^4$  はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$  (式中、 $R^5$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $n$  は 0~4 の整数を表す) または



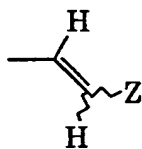
〔式中、 $Y^1$  および  $Y^2$  は同一または異なって水素、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、 $Z$  は置換もしくは非置換のアリール、



(式中、 $R^6$  は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、 $m$  は 1~3 の整数を表す) または置換もしくは非置換の複素環基を表す〕を表し、 $X^1$  および  $X^2$  は同一または異なって O または S を表す〕で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする神経変性疾患治療剤。

2.  $X^1$  および  $X^2$  が O である化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする請求の範囲 1 記載の神経変性疾患治療剤。

3.  $R^4$  が



(式中、Zは前記と同義である)である化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする請求の範囲1または請求の範囲2記載の神経変性疾患治療剤。

4. 請求の範囲1～請求の範囲3記載のキサンチン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することからなる神経変性疾患の治療方法。

5. 神経変性疾患治療に有用な薬理学的組成物の製造のための、請求の範囲1～請求の範囲3で表されるキサンチン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03980

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K31/52 // C07D473/04, C07D473/20, C07D473/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K31/52, C07D473/04, C07D473/20, C07D473/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 2613355, B2 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 27 February, 1997 (27. 02. 97) & EP, 590919, A1 & NO, 9303452, A & CA, 2107014, A & US, 5484920, A & US, 5587378, A & BR, 1100971, A3	1-3, 5
X	JP, 2613352, B2 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 27 February, 1997 (27. 02. 97) & EP, 565377, A1 & NO, 9301317, A & CA, 2093403, A & US, 5484920, A & US, 5587378, A & DE, 69316067, E & ES, 2112386, T3 & BR, 1100636, A3	1-3, 5
X	JP, 6-239862, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 30 August, 1994 (30. 08. 94) & EP, 607607, A1 & NO, 9304792, A & CA, 2112031, A & DE, 69304883, E & US, 5670498, A	1-3, 5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 November, 1998 (25. 11. 98)Date of mailing of the international search report  
8 December, 1998 (08. 12. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03980

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-47539, B2 (Adir et Co.), 22 June, 1994 (22. 06. 94) & EP, 470317, A & FR, 2665636, A & PT, 95467, A & AU, 9063228, A & US, 5173491, A & DE, 69008853, E & ES, 2056415, T3 & IE, 65158, B & CA, 2026118, A	1-3, 5
X	US, 4772607, A (Warner-Lambert Company), 20 September, 1988 (20. 09. 88) (Family: none)	1-3, 5

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03980

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> A 61K 31/52 // C 07D 473/04, C 07D 473/20, C 07D 473/22

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> A 61K 31/52, C 07D 473/04, C 07D 473/20, C 07D 473/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 2613355, B2 (協和醗酵工業株式会社) 27. 2月. 1997 (27. 02. 97) & EP, 590919, A1 & NO, 9303452, A & CA, 2107014, A & US, 5484920, A & US, 5587378, A & BR, 1100971, A3	1-3, 5
X	JP, 2613352, B2 (協和醗酵工業株式会社) 27. 2月. 1997 (27. 02. 97) & EP, 565377, A1 & NO, 9301317, A & CA, 2093403, A & US, 5484920, A & US, 5587378, A & DE, 69316067, E & ES, 2112386, T3 & BR, 1100636, A3	1-3, 5
X	JP, 6-239862, A (協和醗酵工業株式会社) 30. 8月. 1994 (30. 08. 94) & EP, 607607, A1 & NO, 9304792, A & CA, 2112031, A & DE, 69304883, E & US, 5670498, A	1-3, 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 11. 98

国際調査報告の発送日

08.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4C

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 6-47539, B2 (アディール エ コンパニー) 22. 6月. 1994 (22. 06. 94) & EP, 470317, A & FR, 2665636, A & PT, 95467, A & AU, 9063228, A & US, 5173491, A & DE, 69008853, E & ES, 2056415, T3 & IE, 65158, B & CA, 2026118, A	1-3, 5
X	US, 4772607, A (Warner-Lambert Company) 20. 9月. 1988 (20. 09. 88) (ファミリーなし)	1-3, 5